

Gel for treating vaginal mucus comprises a heat-reversible gel, a bioadhesive carbomer and an active ingredient in solution or suspension

Patent Assignee: INVESTIGATIONS THERAPEUTIQUES ESSAIS CLI; AUZERIE J

Inventors: AUZERIE J

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
WO 200143720	A1	20010621	WO 2000FR3533	A	20001214	200158	B
FR 2802097	A1	20010615	FR 9915763	A	19991214	200158	
AU 200125256	A	20010625	AU 200125256	A	20001214	200162	
EP 1237537	A1	20020911	EP 2000988913	A	20001214	200267	
			WO 2000FR3533	A	20001214		
JP 2003516957	W	20030520	WO 2000FR3533	A	20001214	200334	
			JP 2001544659	A	20001214		
US 20030091642	A1	20030515	WO 2000FR3533	A	20001214	200335	
			US 2002149695	A	20021023		

Priority Applications (Number Kind Date): FR 9915763 A (19991214)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
WO 200143720	A1	F	20	A61K-009/00	
Designated States (National): AE AG AL AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CN CR CU CZ DM DZ EE GD GE HR HU ID IL IN IS JP KG KP KR KZ LC LK LR LT LV MA MD MG MK MN MX NO NZ PL RO RU SG SI SK TJ TM TR TT UA US UZ VN YU ZA					
Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZW					
FR 2802097	A1			A61K-009/00	
AU 200125256	A			A61K-009/00	Based on patent WO 200143720
EP 1237537	A1	F		A61K-009/00	Based on patent WO 200143720
Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR					
JP 2003516957	W		18	A61K-009/06	Based on patent WO 200143720
US 20030091642	A1			A61K-009/14	

Abstract:

WO 200143720 A1

NOVELTY Gel for treating vaginal mucus comprises a heat-reversible gel, a bioadhesive carbomer and an active ingredient in solution or suspension.

DETAILED DESCRIPTION Gel for treating vaginal mucus comprises a heat-reversible gel, a bioadhesive carbomer and an active ingredient in solution or suspension.

INDEPENDENT CLAIMS are included for an application device for the gel and the production of the gel by successively mixing the components.

ACTIVITY Contraceptive; antifungal; antibiotic; antibacterial.

MECHANISM OF ACTION None given.

USE For treating vaginal mucus.

ADVANTAGE The product can be applied directly to the affected area and has sufficient durability to treat the infection.

pp; 20 DwgNo 0/2

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - PHARMACEUTICALS - Preferred Materials The active ingredient is an antifungal, antibiotic or synthetic contraceptive agent, preferably econazole or metronidazole (claimed).

Preferred Composition The composition contains 5-20 wt. % gel and 0.5-1 wt. % carbomer (claimed).

POLYMERS - Preferred Materials The gel is an ethylene oxide/propylene oxide copolymer, preferably Lutrol F 127 (RTM), the bioadhesive is a high mol. wt. acrylic acid polymer, preferably Carbopol 5984 (RTM) (claimed).

Derwent World Patents Index

© 2005 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 14045321

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 juin 2001 (21.06.2001)

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/43720 A1

PCT

(51) Classification internationale des brevets*: A61K 9/00, 9/06, 47/32, 47/34

(74) Mandataire: POUCHUCQ, Bernard; Cabinet Thebault, 111, cours du Médoc, F-33300 Bordeaux (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/03533

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(22) Date de dépôt international:
14 décembre 2000 (14.12.2000)

(25) Langue de dépôt:
français

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Langue de publication:
français

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

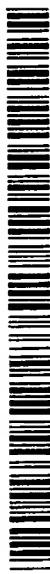
(30) Données relatives à la priorité:
99/15763 14 décembre 1999 (14.12.1999) FR

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): INVESTIGATIONS THERAPEUTIQUES ESSAIS CLINIQUES SERVICES [FR/FR]; 7, rue Edouard Bardinet, F-33560 Sainte-Eulalie (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement): AUZERIE, Jack [FR/FR]; 7, rue Edouard Bardinet, F-33560 Sainte-Eulalie (FR).



WO 01/43720 A1

(54) Title: COMPOSITION IN THE FORM OF A GEL FOR RECEIVING AN ACTIVE INGREDIENT IN A SOLUTION OR SUSPENSION, ESPECIALLY FOR APPLICATION ON A MUCOUS MEMBRANE AND METHOD OF PRODUCTION THEREOF

(54) Titre: COMPOSITION SOUS FORME DE GEL PREVUE POUR RECEVOIR UN PRINCIPE ACTIF EN SOLUTION OU EN SUSPENSION, NOTAMMENT POUR APPLICATION SUR UNE MUQUEUSE ET PROCEDE DE FABRICATION

(57) Abstract: The object of the invention is a composition in the form of a gel for treatment of a mucous membrane, especially a vaginal mucous membrane, with an active ingredient, characterized in that it contains the following combination: (i) at least one thermoreversible gel, (ii) at least one bioadhesive product, and (iii) at least one active ingredient in a solution or suspension.

(57) Abrégé: L'objet de l'invention est une composition sous forme de gel prévue pour le traitement d'une muqueuse avec un principe actif, notamment la muqueuse vaginale, caractérisée en ce qu'elle comprend en combinaison: au moins un gélifiant thermoréversible, au moins un produit bioadhésif, et au moins un principe actif solubilisé ou en suspension.

**COMPOSITION SOUS FORME DE GEL PREVUE POUR RECEVOIR UN
PRINCIPE ACTIF EN SOLUTION OU EN SUSPENSION, NOTAMMENT POUR
APPLICATION SUR UNE MUQUEUSE ET PROCEDE DE FABRICATION**

La présente invention concerne une composition sous forme de gel pour la diffusion d'un principe actif et prévue pour être appliquée sur une muqueuse et plus particulièrement pour des applications de traitements vaginaux.

L'invention couvre aussi le procédé d'élaboration de cette composition pour obtenir un produit adapté.

Le problème du traitement des zones sensibles comme les muqueuses est un problème d'application et de maintien des principes actifs sur la zone avec une durabilité suffisante pour assurer l'action de ces principes, sans que cela engendre une gêne pour la personne traitée. De plus, pour être diffusé commercialement, il faut que le produit soit conditionné en multidoses ou en doses uniques et soit d'une grande facilité d'application sur la zone puisqu'elle est difficile d'accès.

C'est le cas de la voie vaginale qui est l'exemple retenu pour expliciter les caractéristiques et les avantages de la présente invention, sans que ce choix reste limité à cette seule muqueuse. Différents médicaments pourront être combinés au gel pour une application topique. Une première application pourrait être les antifongiques.

On sait que les mycoses ont une forte propension à se développer actuellement pour plusieurs raisons et notamment du fait qu'il est impossible de prévenir ces faits par des traitements préalables face aux facteurs favorisants. Ces mycoses sont pour la plupart opportunistes, iatrogènes et

surviennent sur un terrain affaibli suite aux thérapies modernes permettant des actions satisfaisantes sur d'autres zones mais qui induisent ces effets secondaires. Elles surviennent aussi à la suite de séjours en milieu hospitalier.

On connaît des traitements efficaces de ces mycoses mais qui restent 5 avant tout locaux avec des composés qui sont essentiellement les dérivés polyéniques et les dérivés azolés ou imidazolés.

De telles molécules sont conditionnées sous des formes solides : comprimés, ovules ou capsules.

Les comprimés ont une action diffuse qui ne permet pas une action 10 ciblée.

Les ovules comme les capsules vaginales ont une action locale mais une diffusion restreinte. De plus, l'acceptabilité reste faible et les résultats sont peu homogènes et difficilement reproductibles.

On connaît aussi des gels mais ceux-ci, au contact de la muqueuse 15 restent sous forme de gel et ont tendance à perdre de leur viscosité, ce qui conduit à des écoulements inconfortables pour les patientes. De plus, la rémanence reste faible, ce qui limite l'action des principes actifs et/ou nécessite un traitement plus long. De plus, le conditionnement du seul produit commercial connu pour le traitement des mycoses vaginales est du type 20 multidoses avec un applicateur gradué qui n'est pas particulièrement satisfaisant pour ce type de pathologie.

Une deuxième application pourrait être des antibiotiques à visée curative des vaginoses bactériennes par exemple l'éconazole et/ou le métronidazole ou un antibiotique de type macrolide.

25 Une augmentation trop prononcée de la viscosité n'est pas envisageable pour des problèmes de complexité d'application sur des muqueuses difficiles d'accès.

C'est pourquoi le problème n'est pas limité aux applications des traitements vaginaux mais concerne plus généralement toutes les muqueuses 30 difficiles d'accès comme les muqueuses rectale, nasale, gingivale ou jugale.

La présente invention propose une composition qui permet de conserver les facilités d'application des gels, qui assure une bonne imprégnation de la

- muqueuse traitée, qui est à fort effet rémanent, qui est confortable pour le patient ou la patiente et qui permet la diffusion d'une large palette de principes actifs. En effet, outre les produits thérapeutiques indiqués ci-avant, tous les produits pour lesquels un effet local est recherché, sont susceptibles d'être
- 5 incorporés dans un gel selon la présente invention. On peut citer les produits décongestionnans, les anti-inflammatoires, les anti-allergiques, les antalgiques ou les anti-prurigineux, les produits hormonaux substitutifs ou anticonceptionnels naturels tels que les oestroprogesteratifs ou les anticonceptionnels synthétiques comme le danazol.
- 10 Ainsi le principe actif retenu est incorporé dans un gel thermoréversible, bioadhésif.

La caractéristique de ce gel d'être liquide à température ambiante ou du moins à très faible viscosité, permet une diffusion par différents moyens notamment en aérosol par un conditionnement en bombe avec gaz propulseur

15 ou à l'aide d'une valve à poche. Cette application est réalisée sous le contrôle du personnel médical. Les zones lésionnelles sont ainsi atteintes avec précision et le gel, du fait de sa bioadhésivité, subsiste sur la zone suffisamment longtemps pour que le principe médicamenteux fasse effet.

L'art antérieur décrit des gels thermoréversibles, notamment dans les

20 brevets US-A-4 188 373 et CA-A-1 072 413.

Dans ces brevets, on utilise des polymères de polyoxyéthylène-polyoxypropylène. Ces gels sont utilisés comme vecteurs de médicaments à déposer sur des muqueuses.

C'est ainsi que des applications ciblées ont été développées en

25 ophtalmologie avec des gels de propriétés différentes, décrites dans les brevets US-A-4 474 761 et US-A-4 692 454.

La demande EP-A-551 626 décrit des modifications thermo-rhéologiques des gels néanmoins sans arriver à des solutions telles que revendiquées dans la présente invention. De plus, cet art antérieur ne focalise pas sur les

30 applications particulières envisagées et sur les possibilités d'administration aux patients.

La présente invention propose une préparation susceptible d'être pulvérisée à température ambiante pour une application mieux ciblée et présentant un caractère fortement bioadhésif sur les muqueuses.

Les différentes figures annexées permettent de montrer les courbes 5 utilisées lors de la description qui va suivre d'une composition adaptée à un domaine particulier, ceci de façon non limitative.

Les différentes figures représentent :

- figure 1, une vue d'une courbe de la viscosité d'une composition préférée de l'invention comparée avec le produit de base, et
- 10 - figures 2A et 2B, des chromatogrammes comparés d'une même composition immédiatement après fabrication et après passage pendant un mois à l'étuve à 45°C.

La composition générale comprend la combinaison d'un gélifiant thermoréversible, d'un gélifiant bioadhésif et d'au moins un principe actif.

15 Le caractère thermoréversible permet de conserver au gel une très faible viscosité permettant de le considérer comme un liquide à température ambiante et une forme visqueuse à température corporelle. La forme liquide avant application facilite la répartition régulière et reproductible à la surface de la muqueuse tandis que la forme plus visqueuse permet une meilleure 20 adhérence à la muqueuse en limitant les écoulements.

Le caractère bioadhésif permet d'améliorer le contact entre le principe actif et la muqueuse, ce qui augmente l'efficacité thérapeutique et la rémanence de l'action en sorte de limiter le nombre d'applications et la durée du traitement en améliorant l'observance. De même, le caractère bioadhésif 25 renforce l'effet de viscosité engendré par la thermoréversibilité du gel et limite encore les éventuels écoulements au point de les supprimer pour la plupart des cas.

Si l'on prend l'application aux traitements des mycoses vaginales, une composition selon l'invention, particulièrement adaptée, est indiquée ci-après :

30 - 15% Poloxamère : solubilisant, épaisseur, gélifiant thermoréversible.
On peut citer dans la famille des poloxamères, c'est-à-dire des copolymères

d'oxydes d'éthylène et de propylène, celui qui est commercialisé sous la dénomination Lutrol F127.

- 0,5% Carbomère : gélifiant bioadhésif. Un exemple de produit du commerce satisfaisant de cette famille des polymères d'acide acrylique de 5 masse moléculaire élevée est le Carbopol 5984 dont la viscosité est comprise entre 25 000 et 45 000 centipoises.

- 1% de principe actif, en l'occurrence du nitrate d'éconazole micronisé, < 50µm, qui est un antimycosique connu.

- des agents de conservation tels que du parahydroxybenzoate de 10 méthyl (POBMS) et de propyl (POBPS), sodé à raison respectivement de 0,1 et 0,05%,

- 0,2% d'hydroxyde de sodium, en sorte de neutraliser la solution, et

- qsp d'eau distillée utilisée comme solvant (quantité suffisante pour 100%) car il se solubilise bien dans l'eau contrairement à d'autres comme le 15 butylhydroxyanisole également essayé en formulation.

La fabrication est réalisée de la façon suivante :

- prémélange 1 ; addition d'une partie de l'eau à l'hydroxyde de sodium

- prémélange 2 ; dispersion du principe actif dans un volume d'eau portée à une température de l'ordre de 30 à 35°C, et

20 - mélange à la défloculeuse du poloxamère, du carbomère et des prémélanges 1 et 2.

On obtient un gel blanc, thermoréversible et homogène à un pH de l'ordre de 5,5, prêt à conditionner.

On note aussi dans la fabrication que l'ordre d'introduction présente une 25 certaine importance car de préférence, on incorpore le principe actif en dernier, après le poloxamère. Ce dernier présente des propriétés solubilisantes qui diminuent la propension du principe actif à former des agrégats de particules et donc à provoquer une sédimentation non appropriée.

La figure 1 montre la courbe des résultats obtenus comparés concernant 30 les variations de la viscosité en fonction de la température, variations qui sont très significatives. La courbe lissée A est l'image des variations de viscosité du Lutrol F127 à 25% seul et la courbe B est l'image de la brusque augmentation

de la viscosité à 33°C de ce même Lutrol en association avec du Carbopol 5984.

On remarque que le Lutrol utilisé de façon isolée n'a pas réellement de comportement thermogélifiant.

5 Les quantités de poloxamère susceptibles de produire les effets recherchés sont comprises entre 1,0% et 40,0%, plus particulièrement entre 5,0% et 20,0%.

Les quantités de carbomère susceptibles de produire les effets recherchés en association avec le poloxamère pris dans les quantités indiquées 10 ci-dessus sont comprises entre 0,1% et 2,0 plus particulièrement entre 0,5% et 1,0%.

Une autre série d'essais comparatifs consiste à réaliser des tests sur l'œil de lapin.

On prépare :

15 - une composition Témoin à base de Lutrol F127 à 25% contenant 0,01% de fluorescéine. La composition présente une viscosité de 20 000 centipoises, à 30°C.

- une composition Test à base de Lutrol F127 à 5% contenant aussi 0,01% de fluorescéine mais avec en plus 0,5% de Carbopol 5984. La 20 composition présente également une viscosité de 20 000 centipoises, à 30°C.

Ces compositions sont appliquées sur l'œil de cinq lapins, la préparation Témoin sur l'œil droit et la préparation Test sur l'œil gauche.

On apprécie la rémanence de la présence de la fluorescéine en examinant la fluorescence des yeux des lapins soumis à un éclairage UV 25 (254nm).

Les résultats indiquent une meilleure rémanence de la présence de la fluorescéine à la surface pour la composition Test :

Lapin	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5
Témoin (Durée en heures)	6h	4h	3h	2h	3h
Test (Durée en heures)	9h	12h	12h	10h	18h

En effet, l'augmentation de la rémanence est fortement significative puisqu'il existe un rapport 3 à 5 si l'on élimine les extrêmes.

Des essais ont aussi montré l'intérêt d'un ajout éventuel d'un dérivé cellulosique tel qu'une cellulose monocristalline commercialisée sous la 5 dénomination "Avicel", agent thixotrope, ou de préférence de l'hydroxypropyl méthylcellulose, commercialisée sous la dénomination "Méthocel E5 premium". Un tel dérivé cellulosique en synergie avec le poloxamère permet de réduire la fourchette de températures de transition et de phase et d'augmenter de façon très conséquente la viscosité du gel lors de la phase de 10 thermogélication, au cours de l'exposition à la chaleur.

Les quantités adaptées varient de 1 à 5% sans que ces limites soient des barrières à l'utilisation mais de fortes quantités ne modifient pas beaucoup les propriétés alors qu'elles peuvent par contre faire disparaître le caractère thermoréversible.

15 En outre, il convient de ne pas disposer d'un gel trop visqueux à température ambiante car la non fluidité peut nuire à l'application sur la muqueuse d'une part et un tel produit est difficile à débouler après le passage dans les appareils de mélange dynamique d'autre part.

Selon la composition préférée, la conservation est de l'ordre de 5 20 années de façon stable, c'est à dire que le principe actif reste sous forme dispersée ou solubilisée dans le gel.

Les courbes des figures 2A et 2B attestent de cette stabilité.

La description qui vient d'être indiquée couvre une application aux traitements des affections de la muqueuse vaginale mais il en serait de même 25 pour toute autre muqueuse d'accès difficile. L'essence de l'invention reste la combinaison d'un gélifiant type poloxamère et d'un produit présentant des caractéristiques de bioadhésivité, dans les compositions et les concentrations décrites assurant une bioadhésivité maximale.

Quant aux principes actifs susceptibles d'être associés à cette 30 composition, ils peuvent être de natures différentes et même être associés au sein d'une même composition. On peut ainsi retenir des antifongiques, des antibiotiques ou des produits hormonaux substitutifs ou anticonceptionnels

naturels tels les oestroprogestatifs ou des anticonceptionnels synthétiques comme le danazol.

De même, on peut citer les décongestionnats, les anti-inflammatoires, les anti-allergiques, les antalgiques ou les anti-prurigineux.

- 5 On peut noter aussi des conséquences importantes et particulièrement avantageuses des compositions qui viennent d'être indiquées.

La faible viscosité à température ambiante permet de recourir à des moyens d'administration particulièrement adaptés et qui utilisent totalement la faible viscosité à température ambiante et la forte bioadhésivité.

- 10 Sous contrôle médical, par exemple lors d'un examen gynécologique à l'aide d'un spéculum, à la vue le produit peut être vaporisé ou projeté par le médecin en jets sur la muqueuse atteinte par l'affection à traiter.

Si le médicament à administrer est un antifongique, le gynécologue peut ainsi apporter le produit directement sur la ou les zones infectées.

- 15 Le produit adhérant à la muqueuse est à une concentration supérieure aux CMI (concentrations minimales inhibitrices) pendant une durée suffisante pour éradiquer les vecteurs responsables de l'infection.

On peut utiliser la même approche avec un antibiotique traitant des vaginites non spécifiques.

- 20 On peut aussi proposer un dispositif multiporé à introduire dans la cavité naturelle à traiter (vagin, rectum..), ayant une forme anatomique, le produit étant dispensé à travers à ce dispositif par l'intermédiaire d'une valve doseuse ou d'un gaz propulseur.

Il peut aussi y avoir auto-administration.

- 25 Les mêmes avantages de la composition selon l'invention se retrouvent quant à la faible viscosité lors de l'application et la forte rémanence une fois appliquée.

RE V E N D I C A T I O N S

-
1. Composition sous forme de gel prévue pour le traitement d'une muqueuse avec un principe actif, notamment la muqueuse vaginale, caractérisée en ce qu'elle comprend en combinaison :
 - au moins un poloxamère constituant un gélifiant thermoréversible,
 - au moins un carbomère constituant un produit bioadhésif, et
 - au moins un principe actif solubilisé ou en suspension.
 - 5 2. Composition sous forme de gel selon la revendication 1, caractérisée en ce que le poloxamère retenu est un copolymère d'oxydes d'éthylène et de propylène.
 - 10 3. Composition sous forme de gel selon la revendication 2, caractérisée en ce que le poloxamère retenu est du Lutrol F 127.
 4. Composition selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisée en ce que le produit bioadhésif est un polymère d'acide acrylique de masse moléculaire élevée.
 - 15 5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le produit bioadhésif est du Carbopol 5984.
 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le poloxamère et le carbomère sont combinés dans des proportions comprises entre 1,0% et 40,0% pour le poloxamère et 0,1% et 20 2,0% pour le carbomère.
 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le poloxamère et le carbomère sont combinés dans des proportions comprises plus particulièrement entre 5,0% et 20,0% pour le poloxamère et 0,5% et 1,0% pour le carbomère.
 - 25 8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le principe actif est un antifongique, un antibiotique, des produits hormonaux substitutifs ou anticonceptionnels naturels tels que les oestroprogesteratifs ou les anticonceptionnels synthétiques, voire une combinaison de deux ou plusieurs d'entre eux.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que le principe actif est l'éconazole et/ou le métronidazole.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'on ajoute à la composition un dérivé 5 cellulosoïque.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que le dérivé cellulosoïque est l'hydroxypropyl méthylcellulose.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'eau comme excipient.

10 13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un conservateur et un neutralisant.

14. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que le conservateur est choisi parmi le parahydrobenzoate de méthyl sodé ou le 15 parahydrobenzoate de propyl sodé.

15. Composition selon la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce que le neutralisant est de l'hydroxyde de sodium.

16. Procédé de fabrication de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce qu'il consiste à réaliser la succession 20 des étapes suivantes :

- prémélange 1 ; addition d'une partie de l'excipient avec le neutralisant,
- prémélange 2 ; dispersion du principe actif dans un volume d'excipient porté à une température de l'ordre de 30 à 35°C, et
- mélange mécanique du gel thermoréversible, du produit bioadhésif et 25 des prémélanges 1 et 2.

17. Dispositif d'application de la composition selon l'une quelconque des revendications, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens de projection de ladite composition, sous forme d'aérosol ou de jets, en sorte de localiser le produit avec précision sur la zone à traiter.

30 18. Utilisation de produits médicamenteux dans un gel thermoréversible et à forte bioadhésivité ayant une composition selon l'une quelconque des

revendications précédentes 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer localement en forte concentration sur la zone à traiter.

1/2

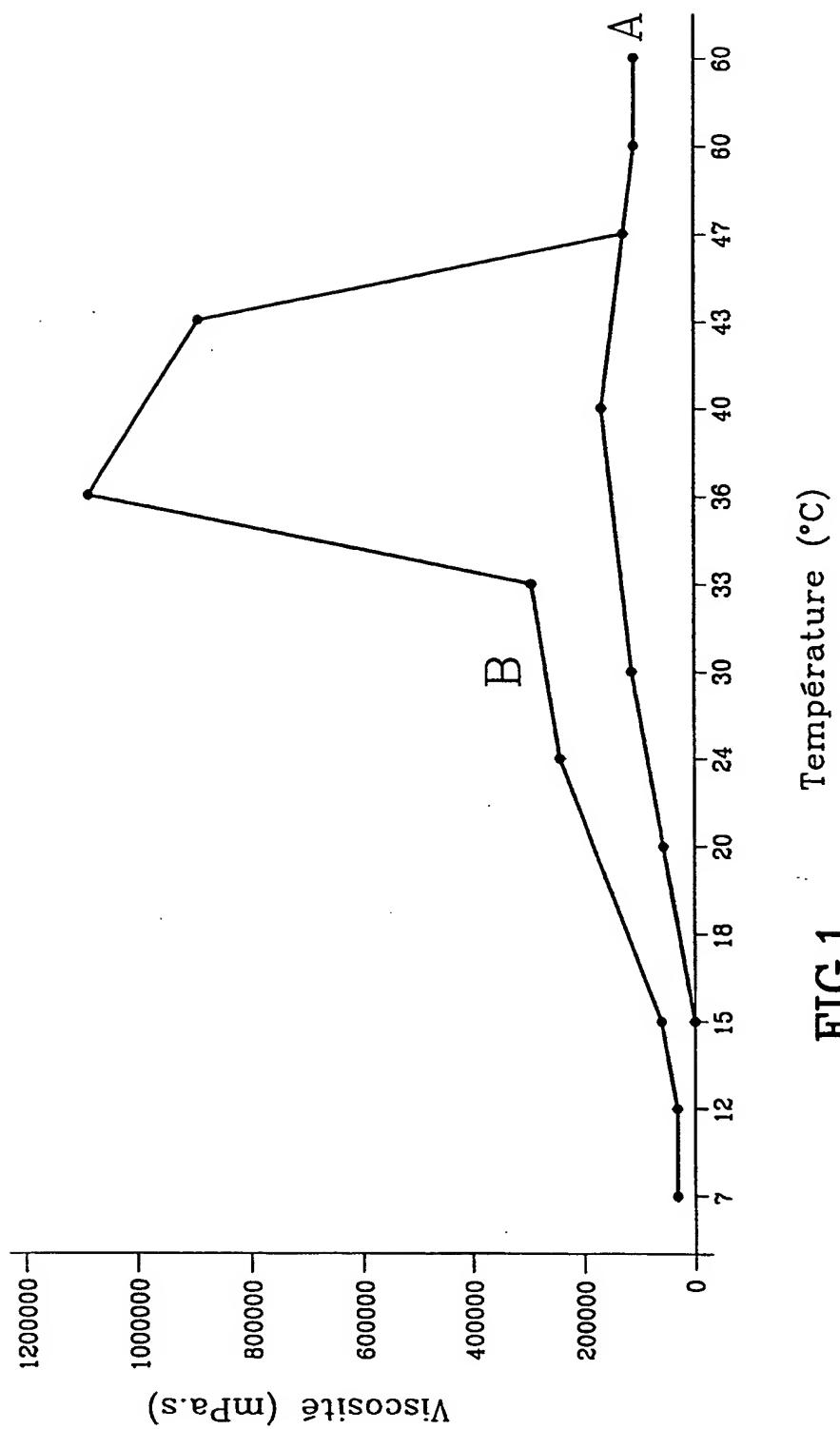


FIG.1

2/2

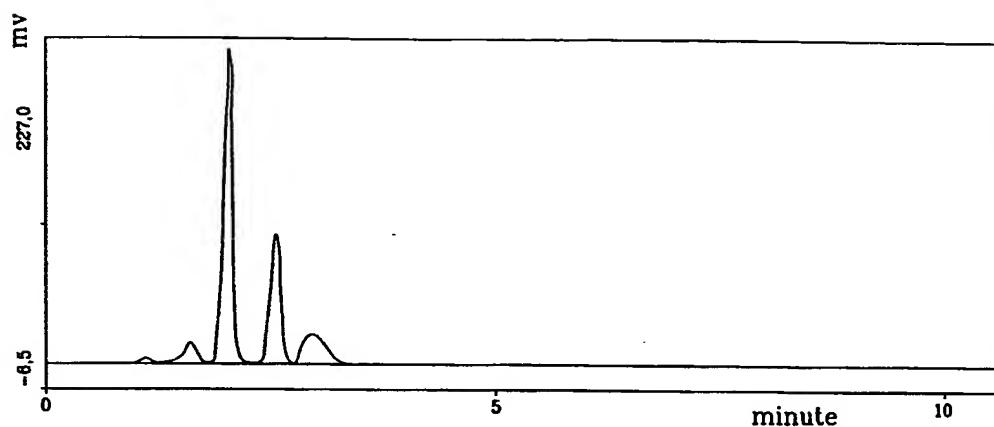


FIG.2A

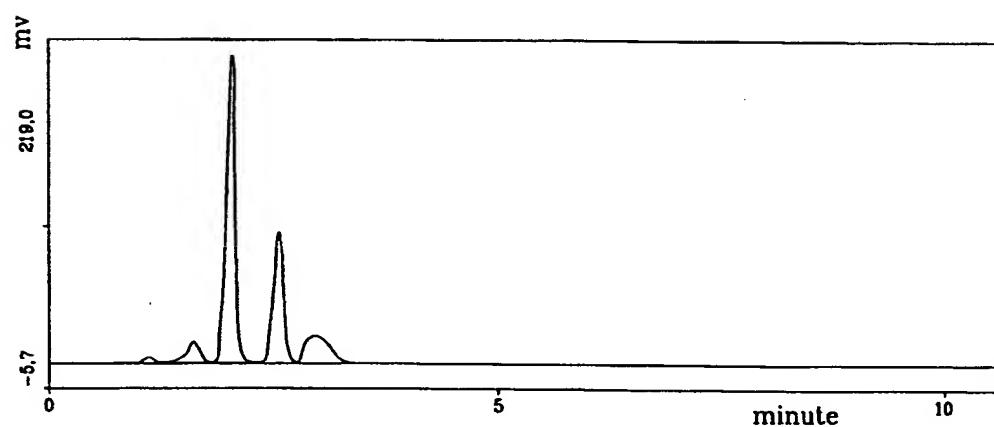


FIG.2B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. nat Application No
PCT/FR 00/03533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC 7	A61K9/00	A61K9/06	A61K47/32	A61K47/34
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)				
IPC 7 A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)				
WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	EP 0 551 626 A (LEK,SL) 21 July 1993 (1993-07-21) cited in the application claims 1-3,8,17,18 page 5, line 51 - line 54 page 8, line 23 - line 24 examples table I page 8, line 9 - line 10 --- WO 91 19481 A (ALLERGAN INC.,U.S.A.) 26 December 1991 (1991-12-26) claims 1-3,5-7,14-16,18,19 examples page 13, line 22 - line 34 --- -/-/			1-18
X				1-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
Date of the actual completion of the international search 4 April 2001		Date of mailing of the international search report 18/04/2001		
Name and mailing address of the ISA		Authorized officer		
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Scarpioni, U		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/03533

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 902 110 A (M. C. ALFANO ET AL.) 11 May 1999 (1999-05-11) column 3, line 55 - line 56 column 4, line 53 - line 57 -----	1,2,4, 12,13,18
A	WO 98 50005 A (MEDLOGIC GLOBAL CORP., U.S.A.) 12 November 1998 (1998-11-12) claims -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern.	nal Application No
PCT/FR 00/03533	

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 551626	A	21-07-1993	CA	2085690 A	20-06-1993
			JP	5262670 A	12-10-1993
WO 9119481	A	26-12-1991	US	5252318 A	12-10-1993
			AT	134508 T	15-03-1996
			AU	8201391 A	07-01-1992
			DE	69117509 D	04-04-1996
			DE	69117509 T	19-09-1996
			EP	0533836 A	31-03-1993
			ES	2083581 T	16-04-1996
			IE	912033 A	18-12-1991
			IL	98320 A	31-10-1995
			NZ	238430 A	26-03-1993
			PT	97977 A,B	31-03-1992
			US	5441732 A	15-08-1995
			ZA	9104559 A	25-03-1992
US 5902110	A	11-05-1999	NONE		
WO 9850005	A	12-11-1998	AU	7472398 A	27-11-1998
			EP	1011609 A	28-06-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema	Internationale No
PCT/FR 00/03533	

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K9/00 A61K9/06 A61K47/32 A61K47/34				
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS				
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
X	EP 0 551 626 A (LEK,SL) 21 juillet 1993 (1993-07-21) cité dans la demande revendications 1-3,8,17,18 page 5, ligne 51 - ligne 54 page 8, ligne 23 - ligne 24 exemples tableau I page 8, ligne 9 - ligne 10 — WO 91 19481 A (ALLERGAN INC.,U.S.A.) 26 décembre 1991 (1991-12-26) revendications 1-3,5-7,14-16,18,19 exemples page 13, ligne 22 - ligne 34 — —/—	1-18		
X		1-18		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
<p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>				
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale			
4 avril 2001	18/04/2001			
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Scarpone, U			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dernière Internationale No
PCT/FR 00/03533

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 902 110 A (M. C. ALFANO ET AL.) 11 mai 1999 (1999-05-11) colonne 3, ligne 55 – ligne 56 colonne 4, ligne 53 – ligne 57 -----	1,2,4, 12,13,18
A	WO 98 50005 A (MEDLOGIC GLOBAL CORP., U.S.A.) 12 novembre 1998 (1998-11-12) revendications -----	1-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema	Internationale No
PCT/FR	00/03533

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 551626	A	21-07-1993	CA	2085690 A	20-06-1993
			JP	5262670 A	12-10-1993
WO 9119481	A	26-12-1991	US	5252318 A	12-10-1993
			AT	134508 T	15-03-1996
			AU	8201391 A	07-01-1992
			DE	69117509 D	04-04-1996
			DE	69117509 T	19-09-1996
			EP	0533836 A	31-03-1993
			ES	2083581 T	16-04-1996
			IE	912033 A	18-12-1991
			IL	98320 A	31-10-1995
			NZ	238430 A	26-03-1993
			PT	97977 A,B	31-03-1992
			US	5441732 A	15-08-1995
			ZA	9104559 A	25-03-1992
US 5902110	A	11-05-1999	AUCUN		
WO 9850005	A	12-11-1998	AU	7472398 A	27-11-1998
			EP	1011609 A	28-06-2000